Aus der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Professor Dr. med. C. E. ALKEN

MYAMBUTOL (R) (Ethambutol-di-hydrochlorid) BEI PATIENTEN MIT NORMALER UND EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION; EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1974

vorgelegt von

Felix Boiselle

geb. am 12. 6. 1942 in Ludwigshafen /Rh.

Dekan: Professor Dr. med. G. A. JUTZLER

Referenten: Professor Dr. med. K. KÖNIG
Professor Dr. med. J. BALDAUF

1975

Aus der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Professor Dr. med. C. E. ALKEN

MYAMBUTOL (R) (Ethambutol-di-hydrochlorid) BEI PATIENTEN MIT NORMALER UND EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION; EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1974

vorgelegt von

Felix Boiselle

geb. am 12. 6. 1942 in Ludwigshafen /Rh.

Dekan: Professor Dr. med. G. A. JUTZLER

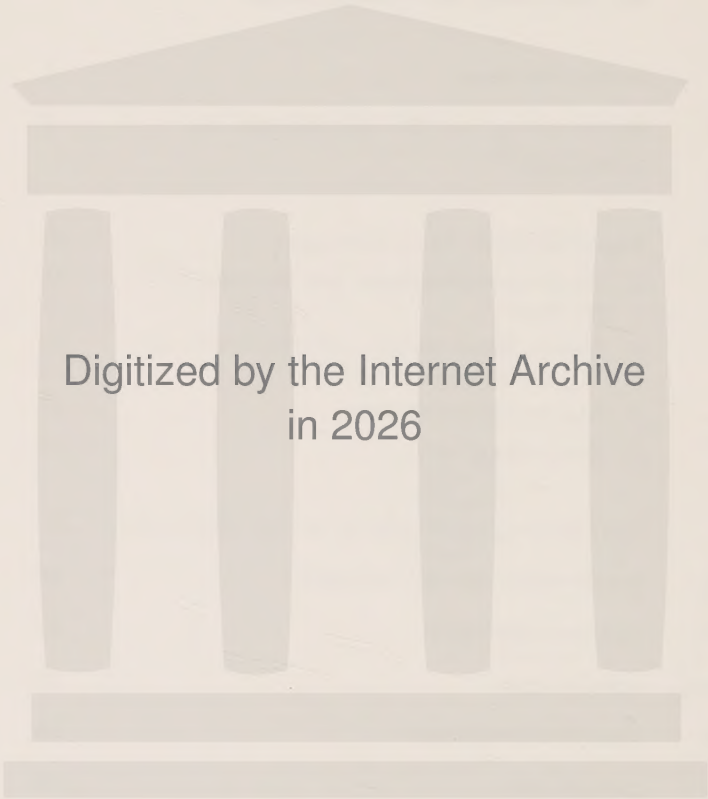
Referenten: Professor Dr. med. K. KÖNIG
Professor Dr. med. J. BALDAUF

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 3.1.75 abgelegt.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung: Historischer Überblick über die Entwicklung und Entdeckung der Tuberkulotika	1
II.	Problemstellung	6
III.	Beschreibung und Pharmakokinetik des Myambutol(R)	8
IV.	Experimentelle Untersuchungen	15
	1. Bestimmungsmethode des Myambutol(R) im Serum	15
	2. Eigene Bemerkungen zur Durchführung der Bestimmungsmethode	17
	3. Eigene Untersuchungen	19
	4. Ergebnisse	25
V.	Besprechung der Ergebnisse und Diskussion	31
VI.	Folgerungen für die Therapie	40
VII.	Zusammenfassung	42
VIII.	Abbildungen	44
IX.	Literaturverzeichnis	54
X.	Danksagung	60
XI.	Lebensläufe	61


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547302_0015

I. EINLEITUNG

Die bedeutendste Periode in der chemotherapeutischen Behandlung der Urogenitaltuberkulose (UGT) begann etwa 1940. RIST stellte bei mehreren Sulfonen eine deutliche Wirkung auf Mykobakterien in vivo fest und durch seine Arbeiten mit dieser Stoffklasse begann ein neuer Abschnitt der Tuberkulosetherapie. Die Sulfone erwiesen sich jedoch nur als schwach tuberkulostatisch wirksam und zeigten entweder keine oder lediglich geringe Therapieerfolge.

Die eigentliche Aera der Antituberkulotika begann 1944 durch die Entdeckung der PAS (Paraaminosalizylsäure) (LEHMANN, 1944). Zu den weiteren Tuberkulosemitteln der früheren sogenannten ersten Ordnung gehört das Streptomycin, das ebenfalls 1944 von WAKSMANN und Mitarb. aus Streptomyces griseus isoliert wurde.

Bei Untersuchungen an Sulfonamiden über Konstitution und antituberkulotische Wirkung fanden DOMAGK und Mitarb. 1946, daß die als Vorprodukte bei den Sulfonamidsynthesen verwendeten Thiosemicarbazone eine ausgeprägte In-vivo-Wirkung bei der Tuberkulose besaßen. Als besonders günstig erwies sich das P-acetaminobenzaldehyd-thiosemicarbazon (Conteben).

GRUNBERG und SCHNITZER stellten im Sommer 1950 dann die Antituberkuloseaktivität des Isonikotinsäurehydrazid (INH) fest. Zur gleichen Zeit wurde das Präparat auch von DOMAGK und Mitarb. (1952) entwickelt.

Zunächst insuffiziente Behandlung z. B. zu geringe Dosierung oder keine bzw. falsche Kombination der Präparate führten zu schnellen Resistenzbildungen der Mykobakterien gegenüber den vorhandenen Medikamenten. So wurde die Entwicklung neuer Mittel erforderlich, die in rascher Folge vor sich ging. Unter diesen (Cykloserin 1954, Viomycin, Capreomycin, Pyracinamid, Pyracincarbonsäureamid u. a.) nimmt neben dem Rifampicin, das 1961 in den Lederle-Laboratorien (Amer. Cyan. Corp.) entwickelte Myambutol (R) eine besondere Stellung ein. Über dieses Präparat, seine Pharmakokinetik, speziell bei eingeschränkter Nierenfunktion wird im folgenden ausführlich berichtet.

Die früher übliche Einstufung der Antituberkulotika in die Mittel der sogenannten ersten und zweiten Ordnung erfolgte entsprechend der Wirksamkeit, der Toxizität und der Verträglichkeit, d. h. entsprechend der therapeutischen Breite des Präparates. Diese Eigenschaften mußten besonders berücksichtigt werden, als man feststellte, daß eine Resistenzverminderung durch Gabe der Medikamente in Kombination zu erzielen war. Man konnte

jedoch später keine starren Kombinationsschemata, wie zunächst üblich, anwenden. Die einzelnen Mittel wurden entsprechend ihrer Wirksamkeit aufgrund des Antibiogramms, unter Berücksichtigung der Kreuzresistenz und einer möglichen Kumulation der toxischen Nebenwirkungen eingesetzt.

Die klassische Einteilung der Antituberkulotika in eine erste, zweite und dritte Ordnung wurde später, unter Berücksichtigung des zuvor Gesagten und aufgrund der Tatsache, daß bei bestimmten Kombinationen und bei bestimmten Typen von Mykobakterien Präparate zweiter Ordnung in Bezug auf die Wirksamkeit denen erster Ordnung gleichzusetzen waren, aufgegeben.

Die frühere, klassische chemotherapeutische Tuberkulosebehandlung bestand in der Verabreichung von INH, Streptomycin und PAS. Aufgrund der Untersuchungen von KÖNIG und Mitarb., FRERKSEN und Mitarb. u.a. konnte festgestellt werden, daß eine 3-fach-Kombination mit INH, Rifampicin und Myambutol klinisch ebenso gute Therapieergebnisse zeigte. Ein Vorteil dieser Behandlung lag darin, daß beim Patienten keine Injektionen notwendig waren und auch eine weitaus bessere Magen-Darm-Trakt-Verträglichkeit als z.B. beim PAS vorlag, und die Nebenwirkungen des Streptomycins in Bezug auf Niere und Nervus statoacusticus fortfielen.

Im Prinzip entspricht die chemotherapeutische Behandlung der Urogenitaltuberkulose derjenigen der Lungentuberkulose, da es sich um die gleichen Erreger handelt. Besonders ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Niere das betroffene Organ ist und dadurch entsprechende Funktionsausfälle vorliegen können, wobei es zu weiterer Schädigung durch nephrotoxische Medikamente kommen kann und bei starker Funktionseinschränkung die renal ausgeschiedenen Medikamente kumulieren können. Von besonderer Bedeutung ist hierbei das Rifampicin, das nur zu einem geringen Prozentsatz über die Nieren ausgeschieden wird und auch bei stärkster Nierenfunktionseinschränkung keine Kumulation zeigt. Auch das INH wird nach Untersuchungen von JUNGBLUTH nicht renal ausgeschieden, sondern enzymatisch inaktiviert. Allerdings ist hier zu berücksichtigen, daß die Metaboliten, die eventuell toxische Nebenwirkungen aufweisen, renal ausgeschieden werden müssen. Weitere Untersuchungen und Ergebnisse über die Toxizität dieser Metaboliten sind unseres Wissens bisher nicht bekannt.

Während seit einigen Jahren als Erfolg der besseren frühzeitigen Erfassung und der entsprechenden antituberkulotischen Therapie fast alle Tuberkuloseformen stagnieren, zum Teil sogar zurückgehen, steigt die Zahl der Fälle mit Urogenitaltuberkulose an. Sie steht heute mit 30 bis 40 % an erster Stelle der extrapulmonalen Tuberkuloseformen.

Wie schon anhand des Rifampicin und INH ausgeführt, ist außer bei diesen genannten Präparaten die Nierenfunktion der wichtigste Regulationsfaktor für die Medikamentenkonzentration im Organismus. Besteht eine Niereninsuffizienz, so kann es infolge einer Verlängerung der biologischen Halbwertszeit zur Kumulation der renal zu eliminierenden Antituberkulotika kommen. In gleichem Maß nehmen die toxischen Nebenwirkungen zu.

Da bei fortgeschrittener Nierentuberkulose, insbesondere bei einnierigen Patienten mit Tuberkulose der Restniere eine Schädigung der Niere besteht, ist zu fordern, daß der Grad der Einschränkung der Nierenfunktion exakt bestimmt wird und dementsprechend eventuell eine Reduzierung der Medikamentendosis erfolgen soll. Aus diesem Grunde ist die Aufklärung der Wirkung, Nebenwirkungen und die Untersuchung der Pharmakokinetik jedes einzelnen Präparates erforderlich, um anhand dieser Ergebnisse einen gezielten und richtig dosierten Einsatz zu ermöglichen.

II. PROBLEMSTELLUNG

Nach Angaben mehrerer Autoren wird EMB (Ethambutol) fast ausschließlich renal aus dem Organismus eliminiert (PLACE und Mitarb., 1963; PEETS und Mitarb., 1965). Untersuchungen über die biologische Halbwertszeit des Medikamentes bei eingeschränkter Nierenfunktion liegen unseres Wissens bisher nicht vor. Lediglich PYLE und Mitarb. (1966) berichten über einen anurischen Patienten, dem Myambutol(R) in verschiedenen Einzeldosen verabreicht wurde. Weitere Untersuchungen führten STRAUSS und ERHARDT (1970) bei UGT-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durch, jedoch ebenfalls ohne Bestimmung der Halbwertszeit. Angaben über den renalen Eliminationsmechanismus - glomeruläre Filtration bzw. tubuläre Sekretion - sind bisher unseres Wissens ebenfalls nicht beschrieben worden.

Da nicht nur im Tierversuch, sondern auch beim Menschen Nebenwirkungen im Bereich des Nervus opticus sowie des peripheren Nervensystems beobachtet wurden, die umso häufiger auftraten, je höher die Dosierung lag (YAMAMOTO, 1963; CORPE und Mitarb., 1964; ICHIKAWA und Mitarb., 1964; DONOMAE und Mitarb., 1966), ist zu erwarten, daß, falls es bei eingeschränkter Nierenfunktion zur Kumulation des Wirkstoffes im Organismus kommt, ebenfalls gehäuft Nebenwirkungen auftreten.

Aus diesem Grunde sollen unsere Untersuchungen zur Klärung folgender Fragen dienen:

1. Bestimmung der biologischen Halbwertszeit des Medikamentes bei verschiedenen Graden der Nierenfunktionsstörung, um entsprechende Dosierungsrichtlinien zu erhalten.

2. Bestimmung der maximalen Serumkonzentrationen bei eingeschränkter Nierenfunktion und Vergleich mit den Wirkstoffkonzentrationen bei Personen mit normaler Nierenfunktion.

3. Mehrfachbestimmung der Wirkstoffkonzentrationen zu festgelegten Zeiten nach Verabreichung des Medikamentes bei Patienten, deren Nierenfunktion auf etwa 25 % der Gesamtfunktion eingeschränkt ist (^{51}Cr-EDTA-Clearance, etwa 25 ml/min) über einen längeren Zeitraum bei volldosierter Dauerbehandlung (HUBMANN, 1969).

4. Vergleichsuntersuchungen bei einem Patientenkollektiv nach Verabreichung von EMB bzw. EMB plus Probenecid, um Hinweise zu erhalten, ob außer einer glomerulären Filtration auch eine tubuläre Sekretion erfolgt.

III. BESCHREIBUNG UND PHARMAKOKINETIK DES MYAMBUTOL(R) (Ethambutol-Dihydrochlorid)

Die antimykobakterielle Wirkung des Ethambutol (EMB) wurde in den Forschungslaboratorien von Lederle, New York, entdeckt und 1961 mitgeteilt (SHEPHERD und WILKINSON, 1961; THOMAS und Mitarb., 1961; WILKINSON und Mitarb., 1961). Das Präparat stellt ein völlig neues, oral verabreichbares, synthetisches Antituberkulotikum dar. Aus einer umfangreichen Reihe von Äthylen-Diaminen erwies sich die rechtsdrehende Form des (+)-N,N'-Bis- (1-(hydroxymethyl)-propyl)-aethylendiimin-dihydrochlorids als das antimykobakteriell wirksamste. Es hat die Summenformel $C_{10}H_{24}N_2O_2 \cdot 2$ (HCL) und das Molekulargewicht 277,56 (Abb. 1).

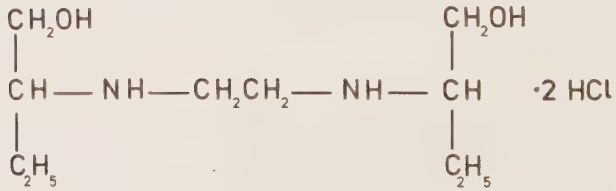


Abb. 1:
Strukturformel des Myambutol(R)
d-2,2'- (aethylendiimino)-di-1-butanol-dihydrochlorid.

Die linksdrehende Form des Ethambutol ist tuberkulostatisch inaktiv. Für die Meso-Form beträgt die mittlere antimykobakteriell wirksame Dosis bei der letalen Infektion der Maus oral oder subkutan 500 mg/kg Körpergewicht. Im Vergleich hierzu beläuft sich die entsprechende Dosis der rechtsdrehenden Form lediglich auf 45 mg/kg Körpergewicht, ist also um eine Zehnerpotenz mehr wirksamer (WILKINSON und Mitarb., 1961; BRUCKSCHEN, 1967).

Ethambutol (EMB) wirkt spezifisch auf wachsende Mykobakterien einschließlich M. tuberculosis. Weder in vivo noch in vitro besteht eine Aktivität gegenüber anderen Bakterien, Viren oder Pilzen (DELAUDE und Mitarb., 1962). Lediglich verschiedene Nocardia-Arten können bei Wirkstoffkonzentrationen von 10 bis 100 mcg/ml Medium gehemmt werden. Untersuchungen mit ^{14}C-markiertem EMB zeigten, daß die Substanz rasch durch proliferierende und nicht proliferierende Mykobakterien aufgenommen wird. Eine Wirkung auf die Lebensfähigkeit oder die O_2-Aufnahme nichtproliferierender Zellen konnte nicht nachgewiesen werden. Nach Zugabe von EMB zu rasch wachsenden Kulturen von Mykobakterien tritt nicht sofort ein Hemmeffekt ein; eine Teilung läuft noch ab, dann wird das weitere Wachstum unterbunden. Weitere Untersuchungen, unter anderem elektronenmikroskopische, ergaben, daß EMB eine oder zwei Stufen in der Nucleinsäuresynthese der Mykobakterien blockieren kann und daß

eine unmittelbare Einwirkung auf die RNS-Synthese besteht. Die Mykobakterien weisen nach Zugabe von EMB ein RNS-Defizit auf (BRUCKSCHEN, 1967).

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MIC) in mcg/ml Nährmedium betragen bei M. tuberculosis in flüssigen, halbsynthetischen Medien nach DUBOS, YOUMANS unter anderem 1 bis 5 mcg/ml und festen Medien nach LÖWENSTEIN/JENSEN ebenfalls 1 bis 5 mcg/ml (KARLSON, 1961; PILHEU und CETRANGOLO, 1962; LUTZ und BERGER, 1962; BÖNICKE, 1962; TACQUET und TISON, 1963). Atypische Mykobakterien sind bei etwa gleicher Wirkstoffkonzentration sensibel, jedoch zeigen sie teilweise, insbesondere das Mycobacterium avium in mehr als 30 % der Fälle bei über 10 mcg/ml eine Resistenz.

In vitro und in vivo bildet sich eine Resistenz gegenüber EMB nur zögernd aus. Die Resistenzentwicklung entspricht dem One-step-Typ (Erklärung WALTER-HEILMEYER). Das Medikament zeigt keine Kreuzresistenz zu anderen Antituberkulotika. In vitro und in vivo wird das Auftreten einer Resistenz gegenüber INH, Streptomycin und PAS durch EMB hinausgezögert (KARLSON, 1961; BÖNICKE, 1962; DELAUDE und Mitarb., 1962; DOUSSET, 1962).

Die nach verschiedenen Methoden bestimmten Konzentrationen des EMB im Serum weisen übereinstimmend die Spitzenwerte 2 bis 4 Stunden nach oraler Applikation auf, wobei mit steigender Dosis entsprechend höhere Konzentrationen erhalten werden. Nach PYLE und Mitarb. finden sich jedoch in 10 % der Fälle die maximalen Serumkonzentrationen erst später als 6 Stunden. Chemische und radiometrische Nachweismethoden können höhere Werte anzeigen als mikrobiologische Verfahren, da bei dem ersteren mikrobiologisch inaktive Metaboliten miterfaßt werden. PLACE und Mitarb. (1966) fanden durch die mikrobiologische Bestimmungsweise Serumkonzentrationen, die bis zum Zeitraum von 4 Stunden etwa 1,5 mcg/ml niedriger lagen als die chemisch bestimmten und etwa 2,5 mcg/ml niedriger als bei radiometrischer Bestimmung (^{14}C-markierte Substanz). Nach einer einmaligen oralen Gabe von 25 mg/kg Körpergewicht EMB werden mit der chemischen Bestimmungsmethode Serum-Spitzenkonzentrationen von 3 bis 6 mcg/ml erreicht. Innerhalb 24 Stunden sinkt der Serumspiegel auf Werte ab, die unter 10 % der erreichten Spitzenkonzentration liegen. In einzelnen Fällen zeigen Blutspiegeluntersuchungen größere Streubereiche mit einem Faktor von 10 bis 20 zwischen minimalem und maximalem Wert. Auch finden sich bei einzelnen Probanden konstant höhere Werte als zu erwarten wäre (GUILLERMAND und Mitarb., 1966).
EMB wird schnell aus dem Plasma eliminiert, wobei ein großer Teil in die Erythrozyten diffundiert. Es bleibt hier über einen längeren Zeitraum in höheren Konzentrationen mit einem 2- bis 4-fach höheren Faktor der ent-

sprechenden Plasmawerte gebunden. Bei normaler Nierenfunktion erfolgt die Ausscheidung des größten Teiles in den ersten 3 Stunden, wobei der Wirkstoff in seiner chemischen Struktur weitgehend unverändert im Harn erscheint. Bis 15 % der Dosis werden metabolisiert renal eliminiert, wobei die Fähigkeit zu metabolisieren mit der Therapiedauer größer wird. Das Ausmaß der Metabolisierung des EMB unterliegt individuellen Schwankungen, die zwischen 7 bis 15 % der Gesamtausscheidungsmenge betragen können. Nach oraler Gabe werden 80 % EMB vom Magen-Darm-Trakt resorbiert, 12 bis 22 % der verabreichten Dosis werden in 48 Stunden unverändert im Stuhl ausgeschieden, ca. 50 % erscheinen unverändert im Urin in 24 Stunden. Zwei mikrobiologisch inaktive Metaboliten Ethambutol-Aldehyd, 2,2-Aethylendiimino-di-buttersäure-glucuronsäureester lassen sich vom unveränderten Ethambutol differenzieren (BRUCKSCHEN, 1967; WALTER und HEILMEYER, 1969).

Die biologische Halbwertszeit des EMB wurde von mehreren Autoren (PLACE und Mitarb., 1966) bei nierengesunden Patienten mit 2 bis 6 Stunden angegeben. Die Verträglichkeit des EMB ist gut; subjektiv wird in weniger als 10 % der Fälle über gastrointestinale Störungen, besonders Brechreiz, über Schwindel, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen und Angstzustände geklagt. Besondere Bedeutung kommt den möglichen neurotoxischen Nebenwirkungen des EMB zu, wobei insbesondere auf Symptome durch Schädigung des Nervus opticus und auf Sensibilitäts-

ausfälle mit Taubheitsgefühl vor allem in den Beinen zu achten ist. Erste neurotoxische Symptome treten in großen zeitlichen Intervallen auf, entweder wenige Wochen oder auch erst Monate bis über ein Jahr nach Therapiebeginn und es ist deshalb eine genaue Überwachung während der ganzen Therapiezeit erforderlich (PLACE und Mitarb., 1966).

Die Häufigkeit von Nebenerscheinungen beläuft sich bei einer Dosierung von 25 mg/kg in Bezug auf visuelle Störungen auf 3,6 %, neurologische 0,6 %, gastrointestinale 2 % und sonstige 1,1 %.

Nach ausgedehnten klinischen Erprobungen hat sich das EMB als sicher wirksames Antituberkuloticum, besonders bei der Behandlung von Lungentuberkulosen erwiesen (BOBROWITZ und Mitarb., 1963; BOBROWITZ, 1966; CORPE und Mitarb., 1964). Das gilt sowohl für die in sehr seltenen Fällen notwendige Durchführung der Monotherapie als auch insbesondere für die Kombination mit verschiedensten Tuberkulosemitteln. Nach Angaben von BOBROWITZ, PYLE und PYLE und Mitarb. ist unter 2- bis 3-monatiger Monotherapie eine Sputumnegativierung in 50 % der Behandlungsfälle erreichbar.

Kontrollierte klinische Studien über die Behandlung der Urogenitaltuberkulose mit EMB sind unseres Wissens bisher lediglich von ICHIKAWA und WAKU (1964) durchgeführt worden. Sie behandelten 20 Fälle mit Nieren-

und Blasentuberkulose. Acht dieser Patienten erhielten täglich 2 g des EMB-Racemates, entsprechend 1 g Myambutol(R), und nachdem die d-Form zur Verfügung stand, wurde allen Patienten 1 g Myambutol(R) täglich oral verabreicht. Bei Blasen-Tbc wurde EMB als ebenso wirksam gefunden wie Streptomycin, Kanamycin und INH. Nach etwa einem Monat verschwanden die subjektiven Beschwerden. Auch die histologische Untersuchung nach EMB-Monotherapie ergab angeblich befriedigende Resultate mit Epithelzellregeneration, Atrophie der Epitheloidzellen und der intraparenchymal gelegenen tuberkulösen Knoten.

IV. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

1. Bestimmungsmethode des Myambutol(R) im Serum

Die Bestimmung der EMB-Konzentrationen im Serum erfolgte nach der von KELLY angegebenen chemischen Bestimmungsmethode in der Modifikation von STRAUSS und ERHARDT (1968).

Das Prinzip der Methode beruht auf der Bildung eines gelblich gefärbten Ethambutol-Bromthymolblau-Komplexes, dessen Intensität fotometrisch bestimmt wird.

Reagenzien:

a) 4 n KOH

b) Chloroform p.a. oder purissimum

c) Benzol p.a. oder purissimum

d) Bromthymolblaulösung: 50 mg Bromthymolblaulösung (MERCK) werden in 50 ml 0,05 m-Phosphatpuffer pH 7,0 5 bis 10 Minuten lang bei 50°C geschüttelt. Anschließend wird filtriert.
Konzentrationsprüfung: 1 ml dieser Lösung wird mit Phosphatpuffer pH 7,0 auf 20 ml aufgefüllt. Die Extinktion im Fotometer Eppendorf bei 578 my und 1 cm Schichtdicke muß einen Wert von 0,9 bis 1,0 ergeben.

e) Natriumsulfat (wasserfrei).

Arbeitsvorschrift:

1. 3 ml Serum, 3 ml 4 n KOH und 50 ml Chloroform werden in einem 100 ml Erlenmeyerkolben mit Schliff 10 Minuten lang mechanisch geschüttelt.

2. Die Chloroformphase wird im Scheidetrichter abgetrennt und in einen 100 ml Erlenmeyerkolben mit Schliff, in dem 5 g Natriumsulfat (wasserfrei) vorgelegt sind, gegeben. Die Mischung wird 10 Minuten lang mechanisch geschüttelt.

3. Es wird in einen 50 ml Meßzylinder filtriert, das Filtrat auf ein Volumen von 40 ml dekantiert, in einen 250 ml Rundkolben gegeben und im Rotationsverdampfer (BÜCHI) bei 40 bis 50°C und Wasserstrahlvakuum zur Trockene eingedampft (2 bis 3 Minuten).

4. Nach dem Abkühlen werden in den Kolben 0,4 ml Bromthymolblaulösung und 4 ml Benzol pipettiert. Es wird von Hand 2 bis 3 Minuten sehr kräftig durchgeschüttelt, damit die Bildung des Myambutol-Bromthymolblau-Komplexes quantitativ erfolgt (sonst zu niedrige Werte). Anschließend wird ca. 1 Minute bei 3000 Umdrehungen/min zentrifugiert.

5. Vom Überstand werden ca. 3 ml abpipettiert und im Fotometer Eppendorf bis 405 my gegen den Blindwert gemessen, in Küvetten von 1 cm Schichtdicke.

Blindwert:

0,4 ml der Bromthymolblaulösung und 4,0 ml Benzol werden wie unter 4. und 5. behandelt.

Ablesung:

Aus der abgelesenen Extinktion kann die Myambutol-Konzentration der vorher angelegten Eichkurve entnommen oder nach der Formel (E-0,04) x 19,8 = K (in mcg/ml) berechnet werden (K = Konzentration).

2. Eigene Bemerkungen zur Durchführung der Bestimmungsmethode

Nachdem wir in Vorversuchen, die an freiwilligen Versuchspersonen durchgeführt wurden, festgestellt hatten, daß die erhaltenen Serumkonzentrationen wesentlich unter den Werten der Voruntersucher lagen, wurde bei den gleichen Personen erneut eine Serumkonzentrationsbestimmung durchgeführt, jedoch unter Modifikation der Bestimmungsmethode. Die höchsten Serumkonzentrationen wurden erhalten, wenn insbesondere der Schüttelvorgang, bei dem das Myambutol$^{(R)}$ vom Serum in die Chloroformphase übergeführt werden sollte, mechanisch mit der Hand ausgeführt wurde und zwar über eine Zeitdauer von

mindestens 15 Minuten. Durch Vergleichsuntersuchungen stellten wir fest, daß die gleiche Wirkung erzielt werden konnte, wenn den Schüttelkolben 4 bis 5 Glasperlen zugegeben wurden und der Schüttelvorgang in der Schüttelmaschine auf 25 bis 30 Minuten ausgedehnt wurde. Eine weitere Verlängerung brachte keine anderen Ergebnisse. Gleichzeitig war es notwendig, die zum Schütteln benutzten Erlenmeyerkolben in horizontaler Lage in die Schüttelmaschine einzuspannen, da dadurch eine intensivste Durchmischung erfolgte. Die Methodik wurde erneut bei 5 freiwilligen Versuchspersonen kontrolliert, von denen wir jeweils nach oraler Gabe von 25 mg/kg Myambutol mindestens 6 ml Serum gewannen, so daß jeweils 3 ml mit verschiedenen Schüttelmethoden untersucht werden konnten. Auch hier zeigte sich, daß die Werte, die wir bei der oben angegebenen Methode in der Schüttelmaschine erhielten, mit denen der Handschüttelung übereinstimmten.

Die Eichkurve wurde gebildet mit Hilfe von medikamentenfreien Seren, die in aufsteigender Reihe 2, 5, 7, 10 und 20 mcg Ethambutol-dihydrochlorid/ml enthielten. Hierbei war zu beachten, daß 1 mcg Ethymbutol-dihydrochlorid 0,737 mcg freier Ethymbutolbase entspricht.

3. Eigene Untersuchungen

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Studie 18 Patienten mit normaler bzw. mäßig eingeschränkter Nierenfunktion sowie 17 Patienten mit verschiedenen Graden einer stärkeren Nierenfunktionseinschränkung untersucht. Die erste Blutentnahme, und zwar aus der Kubitalvene, erfolgte bei allen Untersuchten morgens um 8 Uhr. Es wurden dabei etwa 15 bis 20 ml entnommen. Danach verabreichten wir den Patienten jeweils 25 mg/kg des handelsüblichen Präparates Myambutol$^{(R)}$, das in Tabletten von 400 und 100 mg vorlag. Die weiteren Blutentnahmen erfolgten 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 24 Stunden nach Verabreichung des Medikamentes(siehe Tab. 1).

Bei den 17 Patienten mit stärker eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine weitere Blutentnahme nach 36 Stunden durchgeführt (siehe Tab. 2). Das entnommene Blut wurde zentrifugiert und das so gewonnene Serum bis zur Verarbeitung tiefgefroren aufbewahrt. Eigene Kontrolluntersuchungen mit Konzentrationsbestimmungen aus dem frischen Serum, sowie aus dem Serum des gleichen Patienten, das zunächst tiefgefroren aufbewahrt worden war, ergaben keine Differenzen.

Pat.	S. Kr. mg%	^{131}J-Hipp. Clearance ml/min	^{51}Cr-EDTA Clearance ml/min	0 Std.	1	2	3	4	6	8	12	24	t_{50} Std.
				mcg/ml									
1. Dn	0,6	413	115	0,08	4,20	5,20	5,00	4,40	2,60	2,00	1,20	0,40	4,0
2. Sy	0,8	577	144	0,02	0,79	2,77	4,16	5,15	1,96	0,99	0,02	0,00	1,9
3. Gm	0,9	410	120	0,12	3,00	6,80	4,80	3,60	3,00	2,00	1,40	0,80	3,7
4. Wn	0,9	730	135	0,02	2,00	3,80	4,80	4,00	2,60	1,40	0,80	0,40	2,7
5. Hr	1,0	507	83	0,03	2,77	3,37	4,20	3,96	3,16	1,18	0,59	0,00	2,5
6. Br	1,0	-	-	1,18	8,50	5,73	4,55	3,16	1,76	1,18	1,10	0,75	2,3
7. Si	1,0	-	-	0,79	3,37	6,73	6,34	3,37	2,57	1,98	1,18	1,38	3,1
8. Hm	1,0	-	-	1,18	2,17	2,77	6,14	4,55	3,37	2,17	1,38	0,99	3,2
9. Ln	1,1	326	84	0,02	1,18	1,38	4,36	5,73	3,16	2,96	2,77	0,99	3,2
10. Dk	1,2	417	72	2,17	3,56	4,55	8,31	7,32	6,53	2,96	2,77	1,98	3,5
11. Le	1,2	346	71	0,07	0,70	5,40	6,30	5,60	3,60	3,20	2,40	1,40	6,1
12. Sk	1,3	275	64	0,79	2,77	3,56	3,96	3,96	2,96	1,78	1,18	1,18	4,0
13. Rh	1,3	314	76	1,18	7,13	14,64	7,52	6,73	3,37	2,77	1,98	0,97	2,0
14. Wr	1,4	230	38	0,10	4,00	5,80	7,20	10,40	6,00	3,60	2,80	2,00	2,6
15. Gg	1,5	437	78	0,02	1,18	2,96	5,00	3,16	2,17	1,38	0,99	0,99	2,5
16. Gn	1,5	258	51	0,02	5,94	5,94	3,76	3,76	2,96	2,38	1,98	1,38	4,0
17. Pl	1,5	181	46	0,79	3,96	8,50	9,70	7,32	4,16	3,16	2,38	1,78	3,1
18. Gf	2,0	241	59	0,02	1,18	6,73	5,15	3,56	2,57	1,38	1,18	0,78	2,2
$\bar{x}$				0,47	3,24	5,36	5,62	4,98	3,25	2,13	1,56	1,01	3,14
$\pm$				0,15	0,51	0,69	0,45	0,29	0,19	0,19	0,13	0,13	$\pm$ 0,23

Tab. 1: Myambutol$^{(R)}$-Serumspiegel (mcg/ml) und Halbwertszeiten (t_{50}) bei 18 Patienten mit normaler bzw. mäßig eingeschränkter Nierenfunktion nach einmaliger Verabreichung von 25 mg/kg Myambutol$^{(R)}$ oral.

Pat.	S.Kr. mg%	^{131}JH Cl ml/min	^{51}Cr Cl ml/min	0 Std. mcg/ml	1	2	3	4	6	8	12	24	36	t_1 50 Std.	t_2 50 Std.
1. Ht	1,7	250	28	0,13	6,80	7,60	7,20	6,00	3,40	2,80	2,00	0,60		3,5	-
2. Fr	1,8	168	20	0,15	4,00	7,20	9,20	9,60	7,00	3,00	2,20	1,40		8,0	-
3. Ns	1,8	249	34	0,06	2,20	4,20	7,60	7,00	6,80	4,40	3,20	2,40		6,0	-
4. Gb	2,2	182	22	0,02	4,55	7,52	7,32	6,92	6,14	9,56	2,17	1,78	0,99	7,2	15,0
5. Iz	3,0	61	11	0,02	2,60	3,96	5,73	5,73	4,36	1,98	1,58	1,58		2,4	11,2
6. Dk	3,2	140	18	0,02	3,56	8,90	7,13	7,13	4,95	3,76	2,38	1,78	1,78	4,9	14,0
7. Pm	3,3	123	21	4,55	4,16	5,15	6,14	6,53	5,73	5,15	4,36	2,77		9,0	18,0
8. Ah.	4,0	112	16	0,99	2,57	2,96	4,75	6,34	8,11	5,73	2,96	1,98	1,58	4,1	19,0
9. Sr	4,1	65	11	0,99	1,98	2,77	3,96	5,73	10,10	9,10	8,11	2,57	2,17	14,2	14,2
10. Sl	4,5	-	12	0,79	2,17	4,36	5,57	4,44	3,76	2,96	2,38	1,58		5,0	17,2
11. Fn	5,7	48	10	0,79	4,02	8,50	6,53	5,54	4,95	4,75	3,96	2,77		3,2	20,0
12. Hh	5,9	-	9	0,02	1,98	5,34	7,52	9,90	4,55	3,96	3,76	3,37	2,77	1,3	23,0
13. Wn	6,1	62	9	0,01	1,80	2,20	2,57	2,77	2,77	2,57	2,38	1,78	1,58	12,0	25,1
14. Se	6,4	66	7	0,02	0,99	3,37	4,55	5,94	4,95	3,96	2,77	2,77	2,57	8,1	18,0
15. Sm	11,0	-	8	1,56	2,57	3,96	14,44	13,66	8,70	6,73	5,94	3,56		4,5	20,0
16. Be	11,4	44	8	0,79	4,91	8,11	12,28	14,05	9,10	8,90	5,73	3,76	2,77	3,2	22,0
17. Ls	13,4	-	8	1,58	3,16	6,53	8,90	8,70	8,90	6,14	5,73	4,16	3,76	5,0	42,4
$\bar{x}$				+ 0,52 - 0,13	3,17 0,34	5,45 0,53	7,14 0,70	7,41 0,72	6,13 0,53	4,67 0,50	3,62 0,43	2,38 0,23	2,21 0,27	+ 5,9 - 0,83	+ 17,44 - 2,12

Tab. 2: Myambutol(R)-Serumspiegel (mcg/ml) und Halbwertszeiten (t_1 50, t_2 50) bei 17 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nach einmaliger Verabreichung von 25 mg/kg Myambutol(R) oral (t_1 50 = Halbwertszeiten bis Stunde 6 bzw. 8. t_2 50 = Halbwertszeiten ab Stunde 6 bzw. 8 bis Stunde 24 bzw. 36).

Neun Patienten (siehe Tab. 3), deren Nierenfunktion mit einer ^{51}Cr-EDTA-Clearance von 40 bis 20 ml/min eingeschränkt war, bei denen jedoch die Halbwertszeit bis auf eine Patientin nicht über 12 Stunden hinausging, erhielten bis zu 7 Wochen täglich 25 mg/kg Myambutol verabreicht. Einmal wöchentlich erfolgte morgens um 8 Uhr sowie 3 Stunden später um 11 Uhr die Bestimmung der Wirkstoffkonzentration im Serum, um festzustellen, ob es bei diesen Patienten zu einer Kumulation kam. Die Klärung dieser Frage schien uns von besonderer Bedeutung, da häufig bei der Nierentuberkulose Funktionseinschränkungen vorliegen mit einer noch erhaltenen Restfunktion von etwa 25 % der Gesamtfunktion, und da es nach Angaben von NEWMAN und Mitarb. (1946) hierbei noch nicht zu einer Kumulation kommt, falls das Präparat rein glomerulär filtriert wird.

Bei insgesamt 8 Patienten (siehe Tab. 4), deren Nierenfunktion nicht eingeschränkt war, wurde nach einem medikamentenfreien Intervall von mindestens einer Woche erneut eine Einzeldosis Myambutol$^{(R)}$ von 25 mg/kg verabreicht und zusätzlich zur Blockade des Transfersystems in der Tubuluszelle das Präparat Benemid$^{(R)}$ verabreicht (KUSCHINSKY und Mitarb., 1967). Insgesamt erhielt jeder Patient 2 g Benemid in 4 Einzeldosen á 500 mg. Die Verabreichung erfolgte um 8 Uhr, 10 Uhr, 12 Uhr und 14 Uhr.

Pat.	Zeit	S. Kr. mg%	^{51}Cr-EDTA Cl. ml/min	1. Woche mcg/ml	2. Woche mcg/ml	3. Woche mcg/ml	4. Woche mcg/ml	5. Woche mcg/ml	6. Woche mcg/ml	7. Woche mcg/ml
1. Wn	8	1,8	40	1,18	2,17	2,17	2,38			
	11			8,90	6,23	7,91	7,52			
2. Pm	8	2,3	21	2,96	1,98	3,16	3,16	3,56	5,94	
	11			12,28	11,04	12,67	14,23	13,86	11,68	
3. Ht	8	1,7	28	3,16	1,58	2,17	1,58	2,17	2,38	4,75
	11			8,31	7,51	8,31	7,52	6,92	7,13	8,11
4. Fl	8	1,6	34	0,99	0,59	0,99	0,99			
	11			6,73	5,54	7,13	5,94			
5. Wr	8	1,4	38	1,18	1,38	1,38	1,58	1,98	2,38	
	11			7,52	7,91	6,73	6,53	8,31	5,38	
6. Fr	8	1,8	20	0,02	2,96	2,77	2,57	2,38	0,99	2,96
	11			4,16	9,90	8,11	8,70	9,50	6,53	9,90
7. Sn	8	1,8	24	1,38	1,78	1,98	2,17			
	11			5,73	9,70	9,10	9,30			
8. Ks	8	2,0	25	1,38	1,98	1,78	2,77	2,38	5,15	
	11			7,91	10,70	11,48	10,70	6,92	7,32	
9. Ke	8	1,8	38	0,40	3,16	2,77	2,57	2,96	2,57	
	11			8,11	10,30	8,11	6,14	7,91	8,90	
$\bar{x}$	8			$1,41 \pm 0,35$	$1,95 \pm 0,26$					
	11			$7,74 \pm 0,75$	$8,76 \pm 0,67$				letzte Wochen	$3,25 \pm 0,54$ / $8,23 \pm 0,66$

Tab. 3: Myambutol(R)-Serumspiegel (mcg/ml) bei 9 Patienten mit mäßig bis stärker eingeschränkter Nierenfunktion nach Verabreichung von 25 mg/kg Myambutol(R) über 4 bis 7 Wochen.

Pat.		0 Std. mcg/ml	1	2	3	4	6	8	12	24
Gm	a	0,04	5,73	5,73	3,56	3,65	2,77	2,17	1,75	1,18
	b	0,79	1,98	10,49	6,92	4,75	3,16	2,38	1,58	1,38
Ln	a	0,40	0,79	1,18	4,18	5,54	2,96	2,77	0,99	0,79
	b	0,59	1,38	3,56	5,94	6,73	2,96	2,57	1,58	1,38
Rh	a	0,99	6,92	14,44	7,32	6,53	4,36	2,57	1,78	0,79
	b	1,58	1,58	2,77	4,75	5,54	4,16	2,77	1,77	1,18
Sy	a	0,25	0,59	2,57	3,96	4,95	1,78	0,79	0,25	0,25
	b	0,59	4,75	8,50	4,75	3,76	2,38	1,78	1,78	0,79
Hr	a	0,25	2,57	4,96	3,56	3,76	2,77	0,99	0,59	0,40
	b	0,25	0,99	4,77	2,77	2,57	2,38	1,78	0,99	0,59
Gg	a	0,20	0,99	2,77	2,96	2,96	1,98	1,18	0,79	0,40
	b	2,17	3,37	4,95	6,34	4,36	2,57	2,57	2,57	1,98
Si	a	0,59	3,16	6,53	6,14	3,16	2,38	1,78	0,99	0,99
	b	0,40	1,78	2,77	4,95	5,73	3,16	2,17	1,95	0,79
Hn	a	0,99	1,98	2,57	5,73	4,36	3,16	1,98	1,80	0,79
	b	0,59	1,98	4,95	5,15	4,36	2,38	1,98	1,18	0,99
$\bar{X}$	a	0,50 ±0,11	3,09 ±0,78	5,09 ±1,48	4,76 ±0,54	4,35 ±0,44	2,77 ± 0,28	1,77 ±0,25	1,11 ±0,21	0,69 ±0,11
$\bar{x}$	b	0,87 ±0,23	2,22 ±0,43	5,34 ±0,97	5,19 ±0,44	4,72 ±0,45	2,89 ±0,21	2,25 ±0,13	1,67 ±0,17	1,13 ±0,15
P		0,30	0,40	0,90	0,50	0,60	0,70	0,10	0,05	0,05

Tab. 4: Myambutol(R)-Serumspiegel (mcg/ml) bei 8 Patienten mit normaler Nierenfunktion nach Verabreichung von 25 mg/kg Myambutol(R) oral (a), sowie nach Verabreichung von 25 mg/kg MYambutol(R) + 4 · 500 mg Benemid(R) (b).

4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Serumspiegeluntersuchungen bei der ersten Gruppe von 18 Patienten, deren Serum-Kreatininwerte zwischen 0,6 und 2,0 mg% lag, bei Werten für die ^{51}Cr-EDTA-Clearance von 144 bis 38 ml/min sind in Tab. 1 wiedergegeben. Der maximale Konzentrationswert wurde mit 5,62 $\pm$ 0,45 mcg/ml nach 3 Stunden gemessen, wobei allerdings sowohl der 2-Stundenwert mit 5,36 $\pm$ 0,69 und der 4-Stundenwert mit 4,98 $\pm$ 0,29 nicht wesentlich niedriger lagen. Nach 24 Stunden betrug die Serumkonzentration 1,01 $\pm$ 0,13 mcg/ml, wobei jedoch zu berücksichtigen ist, daß hier 2 Patienten mit eingeschlossen sind, deren ^{51}Cr-EDTA-Clearance zwischen 50 und 30 ml/min liegt und somit eine eindeutige Nierenfunktionseinschränkung vorhanden ist. Weit über dem Durchschnitt liegende Wirkstoffkonzentrationen wurden bei den Patienten 13. RH und 14. WR erreicht. Der Erstgenannte wies nach 2 Stunden einen extrem hohen Spiegel von 14,64 auf bei einem Durchschnitt des Gesamtpatientengutes von 5,36 $\pm$ 0,69. Es kam jedoch bei diesem Untersuchten zu einem schnellen Abfall der Wirkstoffkonzentration, die auch in der Halbwertszeit von lediglich 2 Stunden zum Ausdruck kommt. Die Nierenfunktion war bei diesem Patienten bei einer ^{51}Cr-EDTA-Clearance von 76 ml/min nicht wesentlich eingeschränkt. Die Patientin 14. WR zeigte den maximalen Serumspiegel nach 4 Stunden mit 10,4 mcg/ml bei einem Durchschnitt des Gesamtkollektivs zu diesem Zeit-

punkt von 4,98 $\pm$ 0,29 mcg/ml. Auch hier war die biologische Halbwertszeit mit 2,6 Stunden nicht verlängert, jedoch lag nach 24 Stunden noch ein Serumspiegel von 2 mcg/ml vor.

Die biologische Halbwertszeit (t_{halb}) wurde graphisch ermittelt, indem die Einzeichnung der Konzentrationsmeßpunkte in ein semilogarithmisches Koordinatensystem erfolgte. Innerhalb des Konzentrationsabfalles wurden 2 : 1 Intervalle auf der Ordinatenachse mit $Y_1 = 2\ Y_2$ gewählt, dann die beiden Parallelen zur Abszissenachse durch die Ordinatenpunkte Y_1 und Y_2 bis zu ihren Schnittpunkten mit der eingezeichneten Eliminationsgeraden verfolgt und die zugehörigen Abszissenwerte t_1 und t_2 abgelesen. Für die Halbwertszeit ergab sich daraus: $t_{halb} = t_2 - t_1$ (DOST, 1968) (siehe Abb. 8).

Die kürzeste Halbwertszeit belief sich auf 1,9 Stunden, die längste auf 6,1 Stunden. Lediglich bei einem von allen Patienten betrug t_{halb} mehr als 4 Stunden und zwar bei Patient 11. LE mit einer ^{51}Cr-EDTA-Clearance von 71 ml/min. Der Mittelwert belief sich auf 3,14 $\pm$ 0,23 Stunden.

Die graphische Darstellung der Serumkonzentrationswerte entsprechend der steigenden Serum-Kreatininwerte bzw. nach fallenden ^{51}Cr-EDTA-Clearance-Befunden einge-

tragen in ein semilogarithmisches System zeigen die Abbildungen 2 bis 7. In Abb. 16 wurden die zu verschiedenen Bestimmungszeiten gefundenen Mittelwerte aller 18 Patienten dargestellt. Die graphisch gefundene biologische Halbwertszeit von 3,2 Stunden zeigt eine gute Übereinstimmung mit der Halbwertszeit von 3,14 $\pm$ 0,23, der sich als arithmetisches Mittel der 18 einzeln bestimmten Halbwertszeiten ergab.

Tabelle 2 zeigt die Myambutol-Serumkonzentrationswerte von 17 Patienten mit mäßig stark bis stark eingeschränkter Nierenfunktion und Serum-Kreatininbereichen von 1,7 bis 13,4 mg% entsprechend ^{51}Cr-EDTA-Clearancewerten von 34 bis in 6 Fällen Werten unter 10 ml/min. Die graphische Darstellung der Serumkonzentrationswerte eingetragen in ein semilogarithmisches System zeigen die Abbildungen 10 bis 15.

Der gemittelte Maximalwert wurde mit 7,41 $\pm$ 0,72 mcg/ml nach 4 Stunden erreicht, nach 24 Stunden waren noch 2,38 $\pm$ 0,23 mcg/ml im Serum nachweisbar. Der niedrigste Wert lag hier bei 0,60 mcg/ml und der höchste bei dem Patienten mit stärkster Nierenfunktionseinschränkung mit einem Serum-Kreatininwert von 13,4 mg% bei 4,16 mcg/ml. Die in diesem Patientenkollektiv erreichten Serum-Spitzenkonzentrationen betrugen bei dem Patienten 15. SM 14,44 mcg/ml nach 3 Stunden, die niedrigste Maximalkonzentration belief sich bei dem Patienten 13. WN auf 2,77 mcg/ml.

Die Serumkonzentrationen wurden bei 9 Patienten noch nach 36 Stunden bestimmt und lagen in 3 Fällen über 1 mcg/ml, in 4 Fällen über 2 mcg/ml und in einem Fall über 3 mcg/ml. Der Mittelwert belief sich auf 2,21 $\pm$ 0,27 mcg/ml.

Auffällig war bei allen diesen Untersuchten mit eingeschränkter Nierenfunktion, daß der Konzentrationsabfall im Serum nicht im Sinne einer Exponentialfunktion verlief, sondern daß vom Maximalwert an gerechnet ein stärkerer Abfall bis zu den Stunden 6 bis 8 erfolgte und eine entsprechend kürzere Halbwertszeit vorlag, während danach bei allen Untersuchten ein flacherer Verlauf der graphisch dargestellten Werte zu verzeichnen war (Abb. 9 bis 14). Die Halbwertszeiten bis Stunde 6 bis 8 bezeichnet mit $t_{1\ halb}$ beliefen sich auf 1,3 bis 14,2 Stunden, für $t_{2\ halb}$ auf 11,2 bis 42,4 Stunden. Gemittelt ergaben $t_{1\ halb}$ 5,9 $\pm$ 0,83 Stunden und $t_{2\ halb}$ 17,44 $\pm$ 2,12 Stunden. Abbildung 15 zeigt die graphische Darstellung der errechneten Mittelwerte aller 17 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu den verschiedenen Bestimmungszeiten.

Insgesamt 9 Patienten (siehe Tab. 3), deren Serum-Kreatininwerte zwischen 1,4 und 2,3 mg% lagen, mit entsprechender ^{51}Cr-EDTA-Clearance zwischen 40 und 20 ml/min, verabreichten wir über einen Zeitraum von 4 bis 7 Wochen 25 mg/kg Myambutol $^{(R)}$ täglich. Die Serum-Konzentrationsbestimmungen erfolgten im Abstand

von einer Woche jeweils morgens um 8 Uhr, vor Einnahme des Medikamentes und 3 Stunden später um 11 Uhr. Bei 2 dieser Untersuchten lagen 8-Uhr-Werte von 2,96 bzw. 3,16 mcg/ml vor. Dies ist damit zu erklären, daß in diesen Fällen schon eine Myambutol-Therapie vorausgegangen war.

Die Mittelwerte der ersten Woche beliefen sich für 8 Uhr auf 1,41 $\pm$ 0,35 mcg/ml und für 11 Uhr auf 7,74 $\pm$ 0,75 mcg/ml. Die entsprechenden Werte in der zweiten Woche betrugen 1,95 $\pm$ 0,26 mcg/ml bzw. 8,76 $\pm$ 0,67 mcg/ml. Ein signifikanter Unterschied war bei Vergleich der Mittelwerte der ersten und der zweiten Woche weder bei der 8-Uhr-, noch bei der 11-Uhr-Bestimmung nachzuweisen ($0,30 > P > 0,20$). Ebenfalls ergab sich kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Werte der zweiten und dritten Woche. Ein Vergleich der 8-Uhr-Serumkonzentrationen aller 9 Patienten und zwar der Werte der ersten und jeweils letzten Woche der Kontrolle ergab mit 1,41 $\pm$ 0,35 mcg/ml bzw. 3,25 $\pm$ 0,54 mcg/ml eine signifikante Differenz ($0,025 > P > 0,02$). Ein Unterschied der Serum-Konzentrationen 3 Stunden später, und zwar 7,74 $\pm$ 0,75 mcg/ml bzw. 8,23 $\pm$ 0,66 mcg/ml war statistisch nicht zu sichern (siehe Tab. 3).

Der Vergleich aller Serum-Konzentrationsmittelwerte der Patienten unter Dauertherapie bei Auslassen der Werte der ersten Woche ($\bar{x}$ = 8,69 $\pm$ 0,35 mcg/ml) mit dem Vergleich der 11-Uhr-Mittelwerte bei allen Patienten nach einer einmaligen Gabe von 25 mg/kg Myambutol$^{(R)}$

($\bar{x}$ = 6,90 $\pm$ 0,79 mcg/ml) ergab bei N = 53 einen signifikanten Unterschied ($p < 0,025$).

Bei insgesamt 8 Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden Serum-Konzentrationsbestimmungen durchgeführt nach Verabreichung einer Einzeldosis von 25 mg/kg Myambutol(R), und die gleichen Bestimmungen erfolgten nach einem therapiefreien Intervall von mindestens einer Woche, wobei gleichzeitig zum Myambutol(R) insgesamt 2,0 g Probenecid (Benemid(R)) verabreicht wurden und zwar 4 mal 0,5 g um 8, 10, 12 und 14 Uhr (siehe Tab. 4). Beim Vergleich der Mittelwerte bis Stunde 6 war kein signifikanter Unterschied der Serum-Konzentrationen nachweisbar (siehe Abb. 17). Zwölf Stunden nach Verabreichung des Myambutol(R) belief sich der Mittelwert bei der benemidfreien Gruppe auf 1,11 $\pm$ 0,21 mcg/ml und bei der Gruppe Myambutol plus Benemid auf 1,67 $\pm$ 0,17 mcg/ml. t betrug 2,05 und es ergab sich für $p < 0,05$. Statistisch war hier ein signifikanter Unterschied zu sichern. Bei den Werten nach 24 Stunden, die sich für die erste Gruppe auf 0,69 $\pm$ 0,11 mcg/ml und für die zweite Gruppe auf 1,13 $\pm$ 0,15 mcg/ml beliefen, betrug t 2,24 und $p < 0,025$. Auch in diesem Falle ließ sich statistisch ein signifikanter Unterschied nachweisen.

V. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die in unseren Untersuchungen bei 18 Patienten mit normaler bis geringgradig eingeschränkter Nierenfunktion gefundenen Mittelwerte der Serum-Wirkstoffkonzentrationen zeigen eine eindeutige Korrelation mit den von anderen Untersuchern ermittelten Werten (STRAUSS und EHRHARDT, 1970). Mit Hilfe der chemischen Bestimmungsmethode fanden PLACE und Mitarb. (1966) nach 2 Stunden 6,0 mcg/ml, nach 4 Stunden 5,6 mcg/ml. Im Vergleich dazu belaufen sich unsere Mittelwerte auf $5,36 \pm 0,69$ mcg/ml bzw. $4,98 \pm 0,45$ mcg/ml. Bei den gleichen Untersuchern lagen die Werte nach 24 Stunden bei 1,4 mcg/ml, während mikrobiologisch keinerlei Aktivität mehr nachweisbar war. Unsere entsprechenden Befunde sind $1,01 \pm 0,13$ mcg/ml. Auch die von uns gefundene Halbwertszeit mit dem Durchschnitt 3,14 Stunden $\pm$ 0,23 entspricht denen anderer Untersucher. Ebenso wie GUILLERMAND und Mitarb. (1966) fanden wir vereinzelt extrem hohe Maximalkonzentrationen bis 14,64 mcg/ml. Da in diesem Falle die Halbwertszeit mit 2 Stunden nicht verlängert war, sondern sogar erheblich unter dem Durchschnitt von 3,14 Stunden lag, dürfte der Wert damit zu erklären sein, daß eine besonders schnelle und vollständige enterale Resorption erfolgte. Da die chemische Bestimmungsmethode Werte zeigt, die etwa 1,5 mcg/ml höher liegen als die mit Hilfe von

mikrobiologischen Untersuchungen gewonnenen, ist in unserem Untersuchungsmaterial nach 24 Stunden mikrobiologisch aktive Substanz nicht mehr zu erwarten. Der von uns gefundene niedrigste Serum-Maximalwert betrug 3,96 mcg/ml, liegt also, auch wenn 1,5 mcg/ml abgezogen werden, mit 2,46 mcg/ml noch über der minimalen Hemmkonzentration. In der Gruppe mit 17 Patienten, bei denen eine stark eingeschränkte Nierenfunktion vorlag (siehe Tab. 2), belief sich die höchste Maximalkonzentration auf 14,44 mcg/ml nach 3 Stunden, und lediglich bei einem Patienten war nach 4 Stunden erst eine Konzentration von 2,77, die über 2 Stunden erhalten blieb, erreicht. Diese Werte sind offensichtlich dadurch zu erklären, daß bei dem Untersuchten eine extreme Diarrhoe vorlag und es somit zu einer verminderten Resorption des Präparates aus dem Darmtrakt gekommen sein dürfte. Für diesen Befund spricht auch die extrem verlängerte Halbwertszeit bei stark eingeschränkter Nierenfunktion, die sich auf 18 Stunden belief. Alle anderen Patienten zeigten Maximalwerte, die über 5,7 mcg/ml lagen. Beim Vergleich der Durchschnittswirkstoffkonzentrationen der untersuchten Kollektiven sind schon nach 3 Stunden Unterschiede im Mittelwert festzustellen, der sich bei der ersten Gruppe auf $5,62 \pm 0,39$ mcg/ml und bei der Gruppe mit eingeschränkter Nierenfunktion auf $7,14 \pm 0,7$ mcg/ml belief. t betrug hier jedoch lediglich 1,9, so daß sich hier statistisch ein signifikanter Unterschied nicht nachweisen ließ. Die Vergleichswerte nach 4 Stunden beliefen sich auf $4,98 \pm 0,45$ mcg/ml bzw. $7,41 \pm 0,72$ mcg/ml mit einem

t von 2,88 ($0,01 > P > 0,005$). Nach 6, 8, 12 und 24 Stunden wurde dieser Unterschied noch größer. Die Irrtumswahrscheinlichkeit war hier wesentlich kleiner als 0,1 % ($p < 0,001$) (siehe Abb. 16).

Es ist also festzustellen, daß eine deutliche Eliminationsverzögerung in dieser Patientengruppe vorliegt, die zu signifikant höheren und länger andauernden Serum-Wirkstoffkonzentrationen führen. Während der Abfall der Serum-Konzentrationen bei der Patientengruppe mit normaler Nierenfunktion exponentiell erfolgte und eine Durchschnittshalbwertszeit von $3,14 \pm 0,23$ Stunden vorlag, zeigte sich bei den Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ein Unterschied im Wirkstoffkonzentrationsabfall zwischen Stunde 1 bis 6 und 6 bis 24. Diese Befunde sind ausgedrückt in den Halbwertszeiten $t_{1\ halb}$ und $t_{2\ halb}$. Für $t_{1\ halb}$ ergab sich ein Durchschnittswert von $5,9 \pm 0,83$ Stunden, und es lag eine signifikante Verlängerung gegenüber den Patienten mit normaler Nierenfunktion vor ($0,005 > P > 0,001$). Der Vergleich der Halbwertszeit der ersten Gruppe mit $t_{2\ halb}$ der zweiten Gruppe ergab einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). In Übereinstimmung mit unseren Untersuchungen fanden auch andere Autoren einen nicht eindeutig exponentiellen Abfall der Wirkstoffkonzentrationen im Serum, sondern ebenfalls nach etwa 6 bis 8 Stunden eine langsamer erfolgende Elimination (PLACE und Mitarb., 1966). Die von uns gefundenen höheren und länger anhaltenden Serum-Konzentrationswerte des Wirkstoffs sind vergleichbar mit Untersuchungen u.a. von PLACE und Mitarb. (1963, 1966), die entsprechende Konzentrationen bei

höheren Myambutolgaben von etwa 50 mg/kg fanden und dabei allerdings auch eine Zunahme der toxischen Nebenwirkungen feststellten.

Neun Patienten, deren glomeruläre Filtrationsleistung unter Berücksichtigung der ^{51}Cr-EDTA-Clearance so stark eingeschränkt war, daß lediglich noch etwa 1/4 der Gesamtnierenfunktion vorlag und somit der nach NEWMAN (1946) "kritische Bereich", in dem es zu einer Kumulation kommt, erreicht war, verabreichten wir 25 mg/kg Myambutol$^{(R)}$ über einen Zeitraum von 4 bis 7 Wochen (siehe Tab. 3) und bestimmten dabei die Serum-Konzentrationen jeweils um 8 Uhr vor Einnahme des Medikamentes und 3 Stunden später um 11 Uhr. Die 8-Uhr-Durchschnittswerte der jeweils letzten Woche lagen signifikant höher als die 8-Uhr-Werte der ersten Wochen ($0,025 > P > 0,02$). Obwohl auch die 11-Uhr-Wirkstoffkonzentrationen im Serum zum Teil höher lagen, war ein signifikanter Unterschied statistisch nicht zu sichern ($0,70 > P > 0,60$). Diese Befunde sprechen dafür, daß sich in Fällen, bei denen die Halbwertszeit zwar verlängert ist, jedoch nicht über 12 Stunden hinausgeht, und bei denen eine Nierenfunktionseinschränkung bis auf etwa 1/4 der Gesamtfunktion vorliegt, zwar ein höherer 24-Stunden-Wert unter der Dauertherapie erfolgt, eine Kumulation jedoch nicht stattfindet. Jedoch muß berücksichtigt werden, daß es sich hier um lediglich 9 Patienten handelt und dadurch diese Aussage nur unter Vorbehalt gemacht werden kann.

Insgesamt 8 Patienten erhielten, nachdem zuvor eine Serum-Konzentrationsbestimmung des Wirkstoffes erfolgt war, nach mindestens einwöchigem, therapiefreien Intervall erneut 25 mg/kg Myambutol(R) unter gleichzeitiger Gabe von 2 g Benemid, verteilt auf 4 Einzeldosen. Diese Untersuchung sollte dazu dienen, mit Hilfe der Benemidverabfolgung das Transportsystem der Tubulusepithelien zu blockieren, um festzustellen, ob es unter diesen Bedingungen zu einer verzögerten Elimination des Präparates kommt (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1967). Dies würde darauf hinweisen, daß außer einer glomerulären Filtration auch eine tubuläre Sekretion des Myambutol(R) besteht. Bei den Serum-Konzentrationen beider Gruppen von Stunde 0 bis 6 ließ sich ein Unterschied statistisch nicht sichern. Bei Stunde 8 belief sich die Serum-Konzentration in der Myambutolgruppe auf $1,77 \pm 0,25$ mcg/ml und in der Gruppe Myambutol(R) plus Benemid auf $2,25 \pm 0,13$ mcg/ml ($0,10 > P > 0,05$). Die Werte nach 12 bzw. 24 Stunden, und zwar für Myambutol(R) allein, $1,11 \pm 0,21$ mcg/ml bzw. $0,69 \pm 0,11$ mcg/ml und für Myambutol plus Benemid $6,67 \pm 0,17$ mcg/ml bzw. $1,13 \pm 0,15$ mcg/ml, ergaben eine statistisch zu sichernde Differenz ($t = 2,24$; $0,05 > P > 0,025$). Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt hier zwischen 5 und 2,5 %.

Wie auch die graphische Darstellung Abb. 17 zeigt, ist der Unterschied der erreichten Serum-Konzentrationen beider Gruppen zumindest zum Zeitpunkt der beiden letzten Blutentnahmen signifikant. Wahrscheinlich erfolgt teilweise

auch eine Elimination des Myambutol(R) durch tubuläre Sekretion, wobei zur endgültigen Sicherung und quantitativen Aussage jedoch weitere Untersuchungen notwendig sind, so daß größere Gruppen verglichen werden können.

Myambutol(R)-Serum-Spiegeluntersuchungen sowie die Prüfung der Urinausscheidung bei Patienten mit Urogenitaltuberkulose sind unseres Wissens bisher nur von STRAUSS und ERHARDT (1970) durchgeführt worden. Bei 25 Patienten fanden sie Wirkstoffkonzentrationen zwischen 2 und 5 mcg/ml nach 3 Stunden, und lediglich bei 2 Patienten waren nach 24 Stunden die Werte noch mit 3,2 bzw. 2,8 mcg/ml erhöht. Bei 22 Untersuchten lagen die 3-Stundenwerte mit 5 bis 12 mcg/ml höher als der Durchschnitt und bei 31 Patienten nach 3 Stunden unter 2 mcg/ml. Bestimmungen zu weiteren Zeitpunkten wurden nicht durchgeführt, so daß Halbwertszeitermittlungen nicht möglich waren. STRAUSS und ERHARDT (1970) vermuten, daß Myambutol(R) rein glomerulär filtriert wird. Sie führen aus, daß bei einer starken tubulären Funktionseinschränkung keine erhöhten Serumspiegel gefunden wurden, während die Wirkstoffkonzentration bei verminderter glomerulärer Funktion (endogene Kreatinin-Clearance unter 100 ml/min) als erstes Zeichen einer glomerulären Dekompensation bedeutend anstiegen. Eine solche Schlußfolgerung ist unseres Erachtens bei Kreatinin-Clearancewerten zwischen 100 und 70 ml (Normalwerte 80 bis 200 ml/min) nicht möglich, da nach Untersuchungen von NEWMAN und Mitarb. (1946) erst bei einer Restfunktion von etwa 1/4

der Gesamtfunktion der Niere ein Anstieg der Halbwertszeiten der rein glomerulär filtrierten Medikamente zu erwarten ist. Als Bestimmungsmethode der tubulären Funktionsleistung wurde offensichtlich lediglich der Serum-Harnstoff, das Urinkonzentrationsvermögen und der Phenolsulfthaleintest durchgeführt. Diese Untersuchungen ermöglichen keine exakten quantitativen Aussagen über die tubuläre Sekretionsleistung. Wir selbst fanden eine gute Korrelation zwischen einer Verminderung der ^{131}J-Hippuran-Clearance als Parameter für die tubuläre Partialfunktion und der ^{51}Cr-EDTA-Clearance als Parameter für die glomeruläre Filtrationsleistung.

Auf Grund der Ergebnisse von FRITJOFSSON und Mitarb. (1968) und KÖNIG et al. (1972) ist als sicher anzunehmen, daß bei stark eingeschränkter tubulärer Partialfunktion auch eine im wesentlichen gleichgroße Einschränkung der glomerulären Partialfunktion vorliegt. Entsprechend unserer Untersuchungen waren im Gegensatz zu STRAUSS und ERHARDT (1970) bei allen Patienten mit verlängerter Halbwertszeit auch die tubuläre Nierenfunktion stark eingeschränkt (nachgewiesen durch Bestimmung der Inulin-Clearance bzw. ^{51}Cr-EDTA-Clearance sowie der ^{131}J-Hippuran-Clearance, entsprechend PAH-Clearance, also eine quantitative Funktionsprüfung), so daß wir den Folgerungen der Autoren bzw. ihren Ergebnissen nicht zustimmen können.

Aus ihren Untersuchungen folgern STRAUSS und ERHARDT (1970) wörtlich: "Patienten mit allen Graden der tubulären Funktionseinschränkung können mit der vollen Dosis von zunächst 25 mg/kg Körpergewicht Myambutol(R), später nach 8 bis 12 Wochen mit 15 mg/kg weiterbehandelt werden. Lediglich bei zusätzlicher Gabe von 2 weiteren Tuberkulostatika sollte die Dosis auf 15 mg/kg Körpergewicht beschränkt werden".

Weiter wird angegeben, daß falls eine Verminderung der glomerulären Filtrationsleistung vorliegt (endogene Kreatinin-Clearance 100 bis 70 ml/min), die Dosis 15 mg/kg Körpergewicht nicht übersteigen soll. Bei weiterer Einschränkung der endogenen Kreatinin-Clearance unter 70 ml/min sollte die Dosis weniger als 15 mg/kg Körpergewicht betragen, wenn gleichzeitig eine zusätzliche tuberkulostatische Medikation erfolge. Bei einer endogenen Kreatinin-Clearance zwischen 100 und 70 ml/min ist mit Sicherheit noch mehr als 25 % der Gesamtfunktion vorhanden, so daß entsprechend der Untersuchungen von NEWMAN und Mitarb. (1946) eine Verlängerung der biologischen Halbwertszeit nicht zu erwarten ist, folglich eine Dosisverminderung nicht notwendig wird. Auch bei einer endogenen Kreatinin-Clearance unter 70 ml/min ist entsprechend unserer Untersuchungen noch mehr als 1/4 der Gesamtnierenfunktion vorhanden, so daß die Reduzierung der Medikation lediglich unter besonderer Indikationsstellung erfolgen sollte. Bei der Durchführung der von STRAUSS und ERHARDT (1970) angegebenen

Dosierungsrichtlinien würde in vielen Fällen eine Unterdosierung mit all ihren therapeutischen Konsequenzen erfolgen.

VI. FOLGERUNGEN FÜR DIE THERAPIE

Auf Grund der nachgewiesenen klinischen Wirksamkeit bei Lungentuberkulose ist anzunehmen, daß das Präparat Myambutol(R) auch bei der Urogenitaltuberkulose, da weit über der minimalen Hemmkonzentration liegende Serum- und Urinspiegel erreicht werden, mit Erfolg eingesetzt werden kann. Im Gegensatz zur Behandlung der Lungentuberkulose ist bei Urogenitaltuberkulose-Patienten zu berücksichtigen, daß in vielen Fällen eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt, und es somit, da das Präparat fast ausschließlich renal eliminiert wird, zu einer Verlängerung der biologischen Halbwertszeiten kommen kann. Die sich daraus ergebenden Folgen sind einmal eine Kumulationsmöglichkeit unter Dauertherapie und zweitens höhere Maximalkonzentrationen, die zu vermehrtem Auftreten von toxischen Nebenwirkungen führen können. Aus diesem Grunde sollte bei Patienten mit Urogenitaltuberkulose und eingeschränkter Nierenfunktion, falls der Serum-Kreatininwert über die Norm von 1,2 mg% ansteigt, eine genauere Abklärung der Funktionsstörung mit Hilfe von Clearanceuntersuchungen erfolgen. Unbedenklich ist auf Grund unserer Untersuchungen eine voll dosiert durchgeführte Therapie bis zu einer Inulin-Clearance bzw. ^{51}Cr-EDTA-Clearance von 50 ml/min, da hier sicherlich mehr als 25 % der Gesamtnierenfunktion noch erhalten ist und somit eine Kumulation bzw. eine Verlängerung der

Halbwertszeit nicht zu erwarten ist. Diese Annahme wurde durch unsere Untersuchungen bestätigt.

Bei stärkerer Einschränkung der Nierenfunktion bis zu einer Filtrationsrate von etwa 25 ml sollte eine Dosisreduzierung von 25 mg/kg auf 15 mg/kg erfolgen. Eine Intervalltherapie in Volldosierung sollte nicht durchgeführt werden, da unsere experimentellen Ergebnisse zeigen, daß bei stärkerer Einschränkung der Nierenfunktion signifikant höhere Serum-Maximalspiegel erzielt werden und somit häufiger Nebenwirkungen zu erwarten sind. Bis zu einem Clearancewert von 20 ml/min ist unseres Erachtens eine Dosierung von 15 mg/kg jeden 2. Tag möglich. Bei weiterer Funktionsminderung kann das Präparat nur verabreicht werden, wenn Serumspiegelbestimmungen erfolgen können.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Insgesamt führten wir bei 18 Patienten mit normaler sowie bei 17 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Serumkonzentrationsbestimmungen durch. Außerdem bestimmten wir die Serumkonzentration bei insgesamt 8 Patienten, deren Nierenfunktion nicht eingeschränkt war. Bei diesen 8 Patienten wurde nach einem medikamentenfreien Intervall von mindestens einer Woche erneut eine Einzeldosis Myambutol(R) verabreicht und zusätzlich zur Blockade des Transfersystems in den Tubulusepithelien der Niere das Präparat Benemid(R) gegeben.

In 9 Fällen untersuchten wir das Verhalten des Myambutolserumspiegels während einer Behandlungsdauer über 6 Wochen.

Die Bestimmung der Myambutolkonzentrationen im Serum erfolgte nach der von KELLY angegebenen chemischen Bestimmungsmethode in der Modifikation von STRAUSS und ERHARDT (1968). Um aber die in der Literatur angegebenen Werte zu erhalten, mußten wir umfangreiche Vorversuche unternehmen und die Untersuchungsmethode von STRAUSS und ERHARDT ändern.

Auf Grund dieser Serumkonzentrationsbestimmungen konnten die biologischen Halbwertszeiten bei Patienten mit nicht eingeschränkter bzw. verschieden stark eingeschränkter Nierenfunktion festgestellt werden.

Aus unseren Beobachtungen können wir schließen, daß eine volldosiert durchgeführte Therapie mit Myambutol(R) bis zu einer ^{51}Cr-EDTA-Clearance von 50 ml/min möglich ist. Bei stärker eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosierung des Medikaments vermindert werden, jedoch sollten als zusätzlicher Sicherheitsfaktor Kontrollen der von den Nebenwirkungen betroffenen Organe stattfinden.

VIII. ABBILDUNGEN

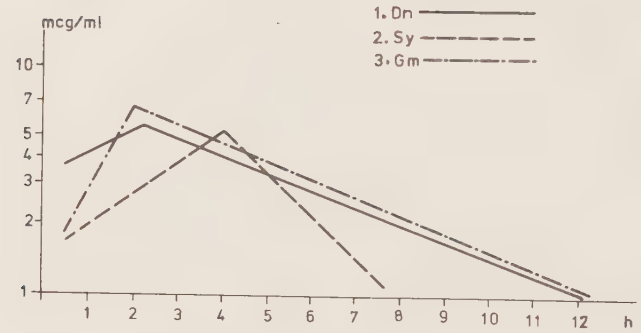


Abb. 2:

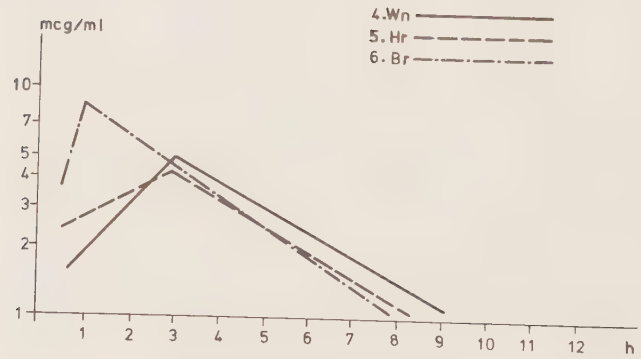


Abb. 3:
Die Abbildungen 2 bis 7 zeigen die graphische Darstellung der Myambutol(R)-Serumspiegel bei 18 Patienten mit normaler bzw. mäßig eingeschränkter Nierenfunktion nach einmaliger Verabreichung von 25 mg/kg Körpergewicht Myambutol(R) oral (siehe Tab. 1).

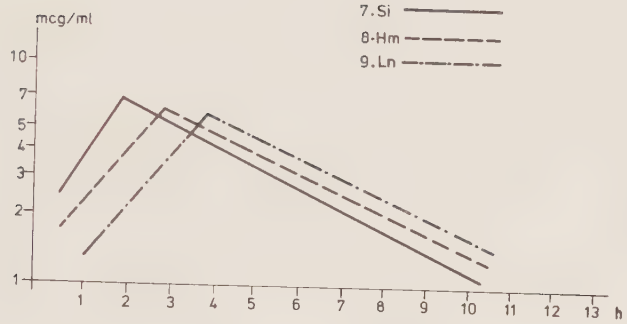

mcg/ml
10
7
5
4
3
2
1
7.Si
8.Hm
9.Ln
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 h

Abb. 4:

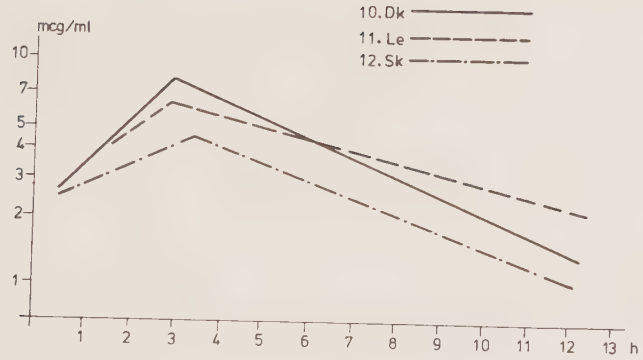

mcg/ml
10
7
5
4
3
2
1
10.Dk
11.Le
12.Sk
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 h

Abb. 5:

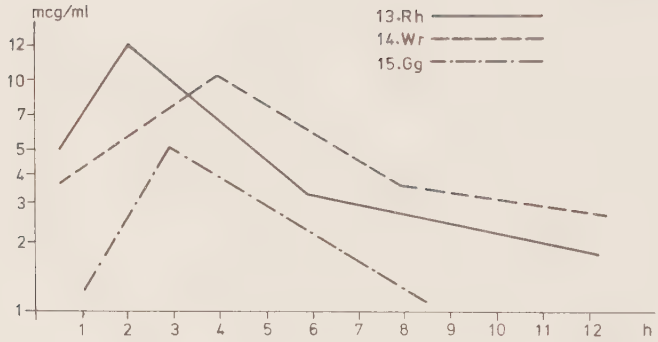

mcg/ml
12
10
7
5
4
3
2
1
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 h
13.Rh
14.Wr
15.Gg

Abb. 6:

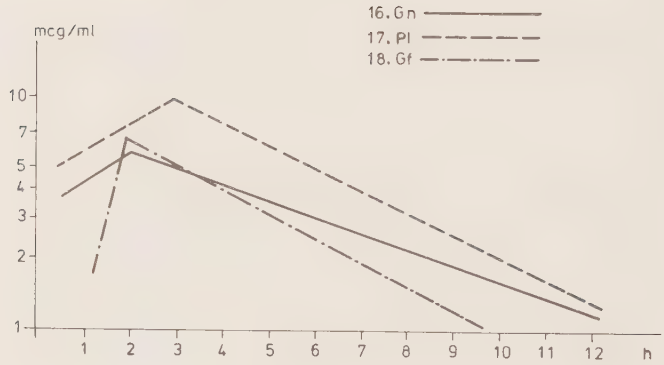

mcg/ml
10
7
5
4
3
2
1
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 h
16.Gn
17.Pl
18.Gf

Abb. 7:

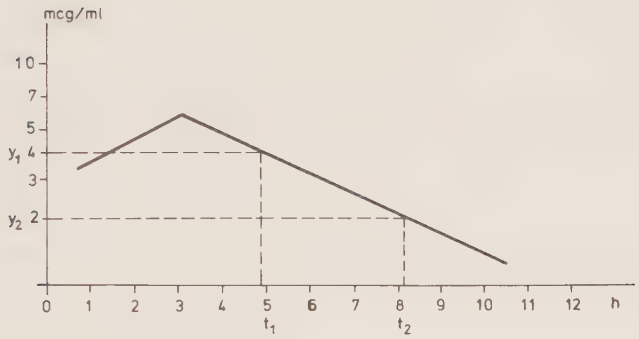


Abb. 8:
Schematische Darstellung der graphischen Ermittlung der Halbwertszeit (t_{halb}) des Myambutol(R) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

$t_{halb} = t_2 - t_1$ $\quad c_1 \hat{=} y_1$; $\quad c_2 \hat{=} y_2$ $\quad t_1 \hat{=} x_1$; $\quad t_2 \hat{=} x_2$

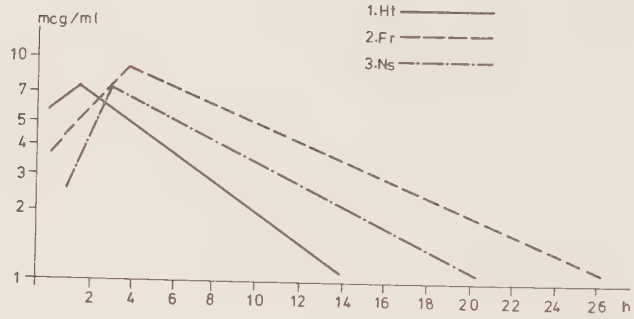


Abb. 9:

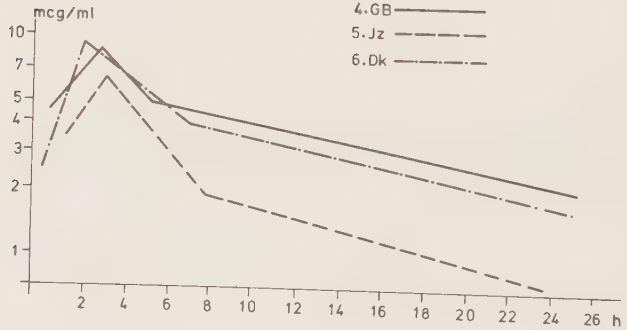


Abb. 10:
Die Abbildungen 9 bis 14 zeigen die graphische Darstellung der Myambutol(R)-Serumspiegel bei 17 Patienten mit mäßig stark bis stark eingeschränkter Nierenfunktion nach einmaliger Verabreichung von 25 mg/kg Körpergewicht Myambutol(R) oral (siehe Tab. 2).

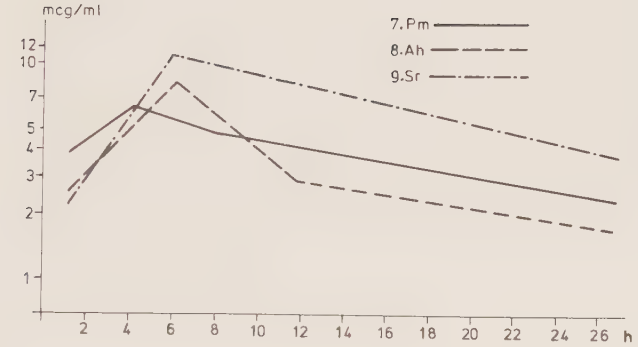

mcg/ml
12
10
7
5
4
3
2
1
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
h
7. Pm
8. Ah
9. Sr

Abb. 11:

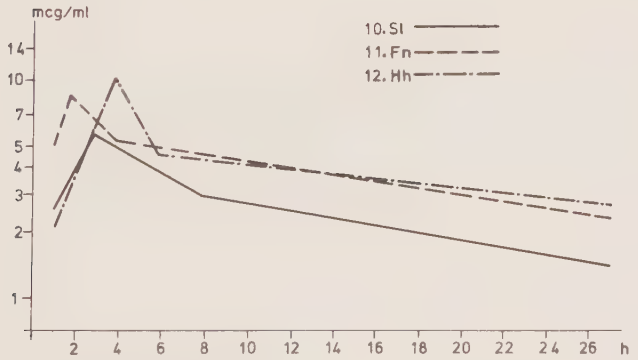

mcg/ml
14
10
7
5
4
3
2
1
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
h
10. Sl
11. Fn
12. Hh

Abb. 12:

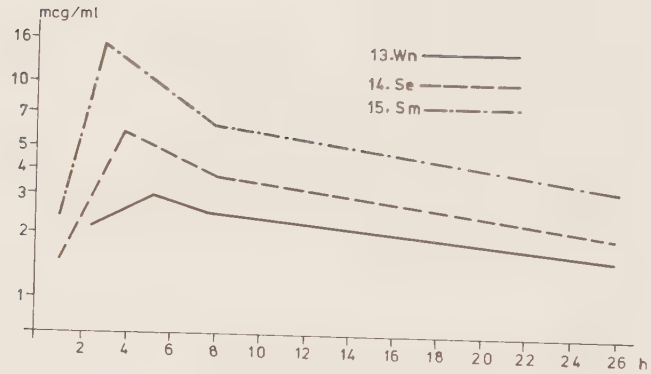

mcg/ml
16
10
7
5
4
3
2
1
13. Wn
14. Se
15. Sm
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26 h

Abb. 13:

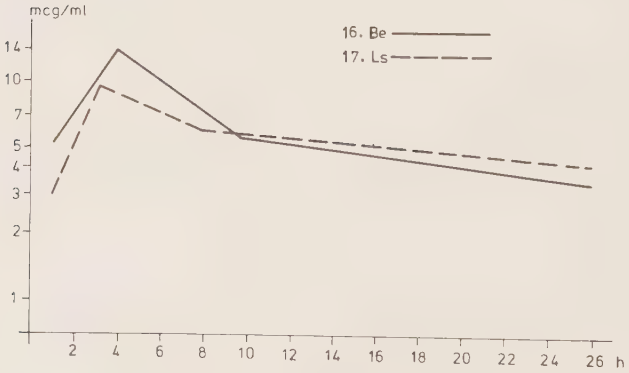

mcg/ml
14
10
7
5
4
3
2
1
16. Be
17. Ls
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26 h

Abb. 14:

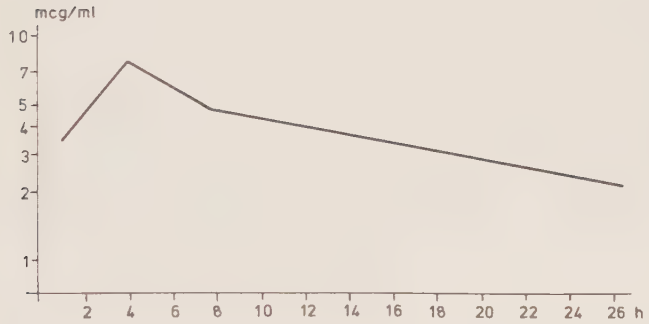


Abb. 15:
Serumkonzentrationsverlauf von Myambutol(R) (Mittelwerte $\bar{x}$) bei 17 Patienten mit verschiedenen Graden der Nierenfunktionseinschränkung nach einmaliger Gabe von 25 mg/kg Myambutol(R) oral.

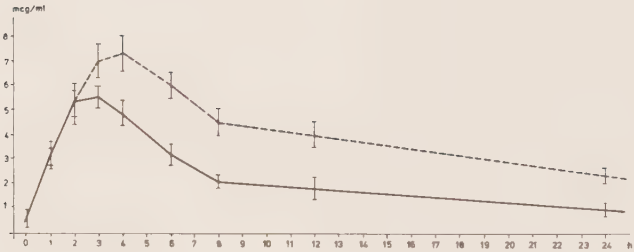


Abb. 16:
Graphische Darstellung der Mittelwerte mit jeweiliger Streuung der 18 Patienten (siehe Tab. 1) mit normaler bzw. leicht eingeschränkter Nierenfunktion (-) und der 17 Patienten (siehe Tab. 2) mit mäßig starker bzw. starker Nierenfunktionseinschränkung (---).

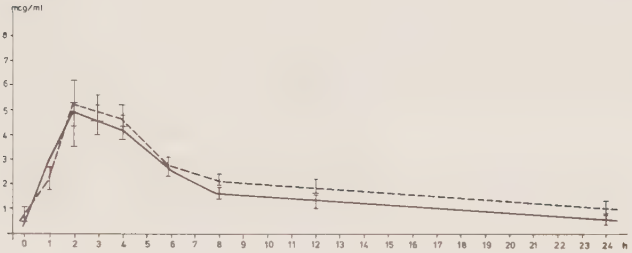


Abb. 17:
Graphische Darstellung der Mittelwerte mit jeweiliger Streuung der 8 Patienten, die nach einmaliger Gabe von 25 mg/kg Körpergewicht Myambutol(R) (-) nach einem therapiefreien Intervall von einer Woche erneut Myambutol(R) in gleicher Dosis erhielten, wobei gleichzeitig zum Myambutol(R) insgesamt 2,0 g Benemid(R) gegeben wurde (---).

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. BOBROWITZ, J.D., GARBER, M. and SUKULMACHANTRA, J.: The use of Ethambutol in pulmonary tuberculosis. A preliminary report. Trans. 22nd Res. Conf. Pulm. Dis., Dep. Med. Surg., Vet. Adminis., Washington, D.C., (1963): 254.

2. BOBROWITZ, J.D.: Ethambutol in the retreatment of pulmonary tuberculosis. Ann. N.Y. Sci. 135, (1966): 796.

3. BÖNICKE, R.: In vitro Untersuchungen über die tuberkulostatische Aktivität von Dextro 2,2'- (Äthylendiimino)-di-1-Butanol (Dadibutol). Beitr. Klin. Tuberk. 126, (1962): 108.

4. BRUCKSCHEN, E.: Myambutol: Experimentelle und klinische Ergebnisse. Oberammergauer Buch- und Kunstdruck-GmbH, Oberammergau (1967).

5. CORPE, R.F., BLALOCK, F.A., GROSS, I.H. and GOLDHAMMER, E.J.: Retreatment of drugresistent pulmonary tuberculosis at Battey State Hospital. Amer. Rev. Resp. Dis. 90, (1964): 957.

6. DELAUDE, A., JORDA, M.F. et MOREAU, G.: Action de l'éthambutol sur la tuberculose expérimentale du cobayl. Rev. Tuberc. 26, (1962): 519.

7. DOMAGK, G., BEHNISCH, R., MIETZSCH, F. und SCHMIDT, H.: Über eine neue gegen Tuberkelbazillen in vitro wirksame Verbindungsklasse. Naturwissenschaften 33, (1946): 315.

8. DOMAGK, G., OFFE, H.A. und SIEFKEN, W.: Weiterer Beitrag zur experimentellen Chemotherapie der Tuberkulose (Neoteben). Dtsch. med. Wschr. 1, (1952): 573. Beitr. Klin. Tuberk. 107, (1952): 325.

9. DONOMAE, J. and YAMAMOTO, K.: Clinical evoluation of Ethambutol in pulmonary tuberculosis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 135, (1966): 849.

10. DOST, F. H.: Grundlagen der Pharmakokinetik. Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Aufl. (1968): 275.

11. DOUSSET, R.: Contribution à l'étude d'un nouvel antituberculeux, l'éthambutol. Thesis (1962).

12. FREERKSEN, E., ROSENFELD, M. und ORLOWSKI, E. H.: Isoniacid + Rifampicin + Myambutol. Eine neue Standardkombination für die medikamentöse Behandlung der Tbc. Beitr. Klin. Tuberk. 141, (1970): 273.

13. FRITJOFSSON, A. and AURELL, M.: Bilateral renal clearance. Scand. J. Urol. Nephrol. 2, (1968):1.

14. GRUNBERG, E. and SCHNITZER, R. J.: Studies on the activity of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in the experimental tuberculosis of mice. Quart. Bull. Sea View Hosp. 13, (1952): 3.

15. GUILLERMAND, J., FAVIER, G., VALLON, G. et FAURE, G.: La place de l'Isoxyl dans l'antibiothérapie de relais de la tuberculose. Rev. Tuberc. (Paris) 30, (1966): 237.

16. HUBMANN, R.: Elimination von Antibiotika und Sulfonamiden aus dem menschlichen Organismus bei Niereninsuffizienz und die therapeutischen Konsequenzen. Int. J. clin. Pharmacol. 22, (1969): 154.

17. ICHIKAWA, T. and WAKU, M.: Treatment of tuberculosis of the kidney and bladder with Ebutol (Ethambutol). Chemother. 12, (1964): 375.

18. JUNGBLUTH, H.: Die Elimination des INH und seiner Metaboliten aus dem Plasma bei Kranken mit eingeschränkter Nierenfunktion. Habilitationsschrift, Frankfurt/M. (1970).

19. KARLSON, A.G.: The in vitro activity of Ethambutol (dextro-2,2'- (ethylenediimino) di-1-butanol) against tubercel bacilli and other microorganisms. Amer. Rev. Resp. Dis. 84, (1961): 905.

20. KÖNIG, K. und MAY, P.: Die Behandlung der UGT mit neueren Medikamenten. Urologe 7, (1968): 23.

21. KÖNIG, K., MAY, P., OBERHAUSEN, E., BERBERICH, R. und KLÄSER, E.: Isotopen-Clearance-Untersuchungen bei Patienten mit Urogenitaltuberkulose. Urologe A 1, (1972): 18.

22. KUSCHINSKY, G. und LÜLLMANN, H.: Pharmakologie. Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Aufl. (1967): 235.

23. LUTZ, A. et BERGER, M. A.: Données expérimentales sur l'action antituberculeuse in vitro et in vivo du D-2,2'- (éthylénediimino)-di-1-butanol. Presse Méd. 70, (1962): 1317.

24. NEWMAN, E. V., GILMAN, A. and PHILIPS, P. S.: The renal clearance of Thiosulfat in men. Bull. Johns Hopk. Hosp. 79, (1946): 229.

25. PEETS, E. A., W. M. SWEENEY, PLACE, V. A. and BUYSKE, D. A.: The absorption, excretion and metabolic fate of Ethambutol in man. Amer. Rev. Resp. Dis. 91, (1965): 51.

26. PILHEU, J. A. and CETRANGOLO, A.: Accion "in vitro" e "in vivo" del Ethambutol sobre el mycobacterium tuberculosis. Rev. Asoc. méd. argent. 76, (1962): 513.

27. PLACE, V. A. and THOMAS, J. P.: Clinical pharmacology of Ethambutol. Amer. Rev. Resp. Dis. 87, (1963): 901.

28. PLACE, V. A., PEETS, E. A., BUYSKE, D. A., and LITTLE, R. R.: Metabolic and special studies of Ethambutol in normal volunteers and tuberculous patients. Ann. N. Y. Acad. Sci. 135, (1966): 775.

29. PYLE, M. M., PFUETZE, K. H., PEARLMAN, M. D., HUERGA, de la J. and HUBBLE, R. H.: A four-year clinical investigation of Ethambutol in initial and retreatment cases of tuberculosis. Amer. Rev. Resp. Dis. 93, (1966): 428.

30. RIST, N., BLOCH, F. et HAMON, V.: Action inhibitrice du sulfamide et d'une sulfone. Sur la multiplication in vitro et in vivo du bacille tuberculeux oviaire. Ann. Inst. Pasteur 64, (1940): 203.

31. SHEPHERD, R. G. and WILKINSON, R. G.: Structure activity studies with dextro-2,2'- ethylenediimino)-di-1-butanol (ethambutol). 16th. Int. Tuberc. Conf., Toronto, 1961. Exc. Med. Int. Congr. Ser. 41, (1961): 98.

32. STRAUSS, J. and ERHARDT, F.: Ethambutol Absorption, Excretion and Dosage in patients with renal tuberculosis. Chemotherapy 15, (1970): 148.

33. TACQUET, A. et TISON, F.: Activité "in vitro" et "in vivo" du dextro-2,2'- (éthylénediimino)-di-1-butanol (Ethambutol) utilisé seul en association sur les mycobactéries "atypiques". Rev. Tuberc. Pneumol. 27, (1963): 431.

34. THOMAS, J. P., BAUGHN, C. O., WILKINSON, R. G. and SHEPHERD, R. G.: A new synthetic compound with antituberculous activity in mice: Ethambutol (Dextro-2,2'-(Ethylenediimino)-di-1-Butanol). Amer. Rev. Resp. Dis. 83, (1961): 891.

35. WALTER, A. M. und HEILMEYER, L.: Antibiotika-Fibel. Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Aufl. (1969).

36. WILKINSON, R. G., CANTRALL, M. B. and SHEPHERD, R. G.: Antituberculous diamines. Structure-activity relationships among analogs of (+)-2,2'- (ethylenediimino)-di-1-butanol. 140th Meeting Amer. Chir. Soc., Chicago, Ill. (1961), Abstr. p. 11 - 20.

37. WILKINSON, R.G., SHEPHERD, R.G., THOMAS, J.P. and BAUGHN, C.O.: Stereospecificity in a new type of synthetic antituberculous agent. J. Amer. Chem. Soc. 83, (1961): 2212.

38. YAMAMOTO, K.: Antituberculous activity of 2,2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol (ethambutol). Nippon Kyobu Rinsko 17, (1963): 797.

X. DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. C.E. ALKEN danken wir, daß er es uns in großzügiger Weise ermöglichte, an der Urologischen Universitätsklinik Homburg/Saar zu arbeiten.

Unser besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. K. KÖNIG, Oberarzt der Urologischen Universitätsklinik Homburg/Saar, für die Überlassung des Themas sowie für die ständige Anleitung und Unterstützung.

XI. LEBENSLAUF

Ich wurde am 12. Juni 1942 als zweites Kind des Dipl. Ing. Felix Boiselle und seiner Ehefrau Hanna, geb. v. Münster, in Ludwigshafen/Rhein geboren.

Von Herbst 1948 bis Frühjahr 1953 besuchte ich die Volksschule in Limburgerhof/Pfalz, anschließend das Naturwissenschaftliche Gymnasium an der Jägerstraße in Ludwigshafen/Rhein. Im Frühjahr 1958 wechselte ich in das Kurpfalz-Gymnasium in Mannheim über, wo ich im März 1963 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1963 schrieb ich mich an der Universität des Saarlandes ein, wo ich zuerst Naturwissenschaften, seit dem Sommersemester 1965 Medizin studierte. Am 20.4.1966 bestand ich das Vorphysikum, am 4.10.68 das Physikum. Im SS 69 und im WS 69/70 studierte ich an der Universität in Hamburg. Im SS 70 kehrte ich an die Universität des Saarlandes zurück, wo ich am 10.12.71 das Staatsexamen ablegte.

Seit dem 14.2.69 bin ich mit Frau Dr. med. Irmtraud Boiselle, geb. Hielscher, verheiratet.

Ich war als Medizinalassistent zunächst an der Universitätsklinik Homburg, dann im Städtischen Krankenhaus in Neunkirchen/Saar, wo ich seit dem 1.2.73 als Assistenzarzt tätig bin. Meine Approbation erhielt ich am 31.1.1973.